Ueber Osteogenesis imperfecta congenita.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tranosuke Akatsuka,
Medizinalpraktikant aus Iwakinokuni Fuckushima (Japan).

München 1911.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Ueber Osteogenesis imperfecta congenita.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tranosuke Akatsuka,

Medizinalpraktikant aus Iwakinokuni Fuckushima (Japan).

ACAD. LUDW. BAT. BIBL.

München 1911.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Geh. Hofrat Professor Dr. Döderlein.

Es sind Frakturen beim Neugebornen bekannt, die durch Traumen entstehen sollen; diese treten aber nur einzeln auf, entsprechend der angenommenen Ursache. Häufiger, wenn auch im Ganzen doch recht selten, beobachtet man multiple Frakturen beim neugeborenen Kinde, die vorzüglich an den langen Röhrenknochen und am Brustkorb vorkommen.

Untersucht man die Frakturen genauer, so tritt zutage, dass sie in sehr verschiedener Zeit aufgetreten sein müssen, da man ganz frische, in Heilung begriffene und geheilte Knochenbrüche antrifft.

Die Zahl der geheilten Frakturen ist gering, ebenso die Zahl der in Heilung begriffenen im Verhältnis zu den ganz frisch aussehenden; aber man darf nicht übersehen, dass es nicht immer möglich ist, zwischen nicht geheilten und frischen Frakturen zu unterscheiden.

Es ist daher, zumal da die Kinder oft unter schlechter Konservierung zur Untersuchung kommen, nicht leicht zu unterscheiden, wie viele Frakturen durch die Geburt selbst verursacht wurden und wie viele vorher bestanden haben.

Anderseits gewinnt man bei Durchsicht der Literatur den Eindruck, als ob die Zahl der intrauterinen Frakturen, die in der Zeit vor Beginn der Geburt vorkommen, relativ gering sei.

Der erste Forscher, der multiple Knochenbrüche beim Neugeborenen untersucht hat, war Lobstein(19) (1833). Er gab der Erkrankung den Namen „Osteopsathyrosis“. In späterer

Zeit wurde von Vrolik(36) diese Erkrankung der Osteogenesis imperfecta tarda, eine Krankheit des Erwachsenen, deren Hauptmerkmal eine auffallende Brüchigkeit der Knochen ist, gegenübergestellt. Deshalb gaben Bidder(3) und die meisten anderen Forscher später der Erscheinung multipler Knochenbrüche bei Neugeborenen den Namen „Osteogenesis imperfecta congenita", eine Bezeichnung, die berechtigt ist, da tatsächlich die Histogenese bei beiden Erkrankungen dieselbe ist. In neuester Zeit machte Hochsinger(14) den Vorschlag, wieder zum Ausdruck Osteopsathyrosis zurückzukehren, da derselbe sich auf das wesentlichste klinische Merkmal beziehe. Beim Erwachsenen scheint nach den Angaben der Literatur eine gewisse erbliche Belastung eine Rolle zu spielen. Denn in den Fällen von Hiester,(13) Battles(1) und Prichard(26) kam diese Erkrankung in mehreren Generationen hintereinander vor, auch nach den Mitteilungen von Griffith(10) trat die Krankheit bei mehreren Geschwistern auf.

Beim Neugeborenen und beim Fötus sind keine Beobachtungen in dieser Beziehung mitgeteilt. Feinere Untersuchungen der Osteogenesis imperfecta congenita im anatomischen und vor allem im histologischen Sinne sind noch spärlich.

Es werden zwar Beobachtungen über die anatomischen Verhältnisse der Knochenbrüche mitgeteilt, aber nur allgemeiner Art, vor allem findet sich keinerlei Beobachtung in der Literatur, die eine Beziehung zwischen Knochenbrüchen und Ansatzstellen der Muskulatur hervorhebt.

Mikroskopisch wurde beim Neugeborenen wenig untersucht. Beim Erwachsenen liegen feinere histologische Untersuchungen von Looser(20) und Harbitz(11) vor.

Mit der Erkrankung beim Neugeborenen beschäftigten sich schon mehrere Forscher. Der erste Fall wurde von Bordenave(4) beobachtet, es folgten Meckel,(22) Sandiford,(28) Lobstein,(19) Vrolik,(36) Schmidt,(31) Hecker,(12)

Bidder,(3) Graefe,(9) Bury,(6) Blau,(2) Stilling,(33) Link,(18) Klebs,(15) Paltauf,(25) Scholz,(32) Siegfried Müller,(24) Railton,(27) Buday,(5) J. Klem,(16) Scheib,(29) Lange,(17) Harbitz,(11) Hochsinger.(14)

So dürfte trotz der vielen vorausgegangenen Abhandlungen über dieses Thema die Untersuchung eines Falles dieser interessanten Erkrankung von Wert sein.

Familienanamnese: Der Vater des Kindes ist 35 Jahre alt, war stets gesund.

Die Mutter des Kindes ist 39 Jahre alt und gab, ausser einer Erkrankung an Gesichtsrose vor längerer Zeit an, stets gesund gewesen zu sein.

Ihre Eltern starben im hohen Alter, und ihr ist von besonderen Erkrankungen nichts bekannt.

Von den Anverwandten konnte in Erfahrung gebracht werden, dass mütterlicherseits zwei Geschwister an Tuberkulose starben. Im übrigen soll die Familie des Vaters und die der Mutter in allen Mitgliedern gesund gewesen sein.

Insbesondere wird mit aller Bestimmtheit angegeben, dass Erkrankungen des Knochenapparates niemals zur Beobachtung gelangten.

Es handelt sich bei der Mutter des uns interessierenden Kindes um eine Primipare, deren Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett nach Angabe des Arztes, der sie behandelte, ohne Besonderheiten verliefen.

Das Kind kam am Ende des zehnten Schwangerschaftmonates tot zur Welt, und zwar soll es erst während der Geburt abgestorben sein.

Die Leiche wurde von dem behandelnden Arzt wegen des auffallenden Befundes der vielfachen Frakturen der Kgl. Universitäts-Frauenklinik überwiesen.

Sektionsprotokoll.

Bei Besichtigung der Leiche fällt ein Missverhältnis zwischen dem wohlentwickelten Kopf und Rumpf, die durchaus einem ausgetragenen Kinde entsprechen und den Extremitäten ins Auge.

Die Masse des Kindes ohne Berücksichtigung der Extremitäten entsprechen auch einem ausgetragenen Kind und es ergibt sich, dass das Längenmass von 44 cm bei Anwendung der gewöhnlichen Art der Messung auf Kosten der unteren Extremitäten zu klein ist.

Dementsprechend ist auch das Gewicht der Leiche dem Durchschnitt ausgetragener Knaben entsprechend.

Gewicht der kindlichen Leiche 3200 g. Die Haut ist straff gespannt, blass. Auf den Schultern wenig Wollhaar.

Brustumfang 29 cm. Breite der Schultern 11 cm.

Die Eröffnung der Brusthöhle ergab folgendes: Sternum und Ansatz der Rippen normal. Beide Schlüsselbeine frakturiert. Die Brusthöhle reicht bis zur neunten Rippe. Die Thymusdrüse ist gut entwickelt, 14 g schwer und reicht bis zum Ansatz der dritten Rippe. Herzbeutel und Herz in normaler Lage. Das Herz wiegt 20 g. Endocard normal. Segelklappen und Taschenklappen normal. Das 3 mm breite Foramen ovale steht offen. Die Aorta ist mit der Arteria pulmonalis durch den Ductus Botalli verbunden.

Die Lungen haben eine dunkelrote Farbe und sind hart. Beim Einschneiden knistert das Lungengewebe nicht, bei gelindem Druck tropft nur Blut heraus; die Schnittfläche ist dunkelrot, die Bronchien leer. Die Schwimmfähigkeit fehlt. Gewicht der linken Lunge 56 g, der rechten 58 g; Luftröhre leer; Larynx normal.

Bauchhöhle: Nabelstrang 5 cm lang, noch erhalten, die in ihrem distalen Ende verschlossenen Nabelgefässe lassen sich bis in die Bauchhöhle verfolgen.

Das Netz bedeckt sämtliche Eingeweide.

Die Leber ragt 3 cm unterhalb des unteren Randes der zehnten Rippe hervor und reicht bis zur Mitte der linken elften Rippe. Gewicht 125 g; Farbe dunkelbraunrot; Konsistenz normal; Gefässe normal; Blutgehalt sehr reichlich.

Magen in normaler Lage; Milz 2,5 cm lang, 12 g schwer; Dünndarm leer; Dickdarm mit Mekonium gefüllt; Nieren und Nebennieren normal; Gewicht: rechte Niere 12 g, linke Niere 11,5 g; Pankreas normal.

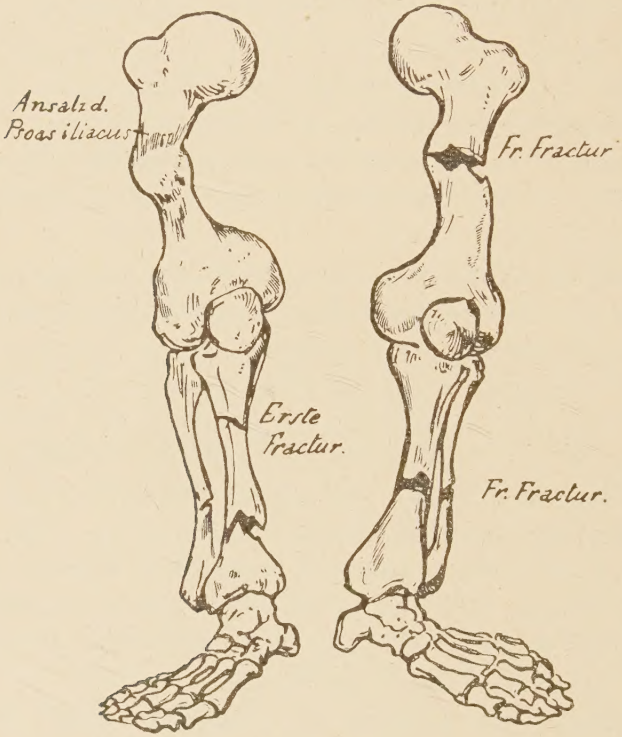
Die Harnblase ist normal, gefüllt; Bauchgefässe normal.

Kopf: Grosser Kopfumfang 33 cm, kleiner Kopfumfang 31 cm; mentooccipitaler Durchmesser 12,5 cm, frontooccipitaler 11 cm, suboccipitaler 9,5 cm, frontosuboccipitaler 9,5 cm, biparietaler 9 cm, bitemporaler Durchmesser 8 cm. Die Weichteile des Kopfes zeigen nichts Pathologisches, ebensowenig die knöcherne Schädeldecke. Die grosse Fontanelle zeigt einen Abstand der parallelen Wandungen von 2,5 cm. Die Dura mater ist mit dem Schädeldach verwachsen. Pia und Arachnoidea normal. Das Gehirn ist weich, etwas anämisch, Gewicht 360 g; im Schnitt zeigt sich eine normale Beschaffenheit. Mund und Kiefer sind normal.

Skelett: Die Palpation der kindlichen Leiche lässt an mehreren Stellen des Körpers deutliche Frakturen der langen Knochen wahrnehmen. Die Bruchenden lassen sich leicht um einige Millimeter verschieben, dabei hört man deutlich Crepitation.

Um die Knochen genau beobachten zu können, bediente ich mich einer Röntgenaufnahme des gesamten kindlichen Körpers und legte nach Vollendung der Sektion durch vorsichtiges Abpräparieren der Muskeln die Knochen frei. Auf

eine besondere Beschreibung der Befunde am Röntgenbilde und am Präparate glaube ich hier verzichten zu dürfen, da die Befunde sich in beiden Fällen vollkommen decken, mit Ausnahme der Knorpel, welche nur am Präparat sichtbar sind.



Wirbelsäule: In ihren sämtlichen Teilen normal.

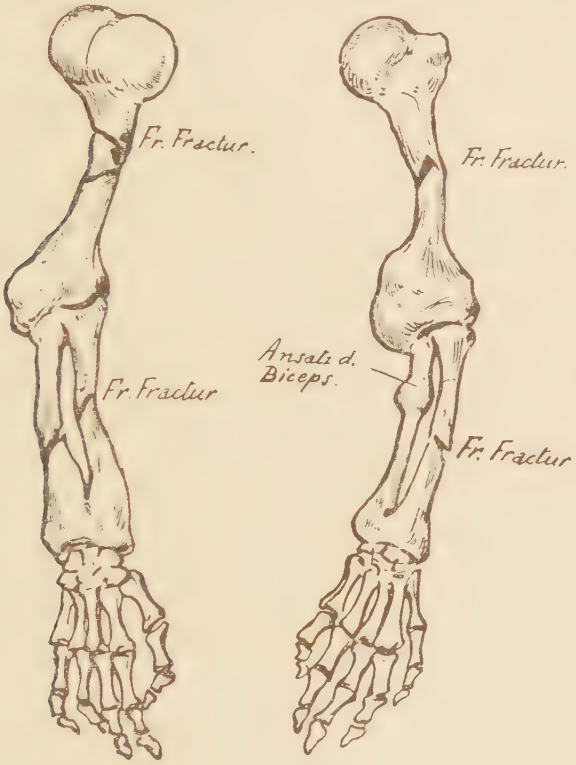
Kopf: Ohne pathologischen Befund.

Brust: Beide Schlüsselbeine sind in ihrem medialen Drittel frakturiert; rechtes Schlüsselbein 42,0 mm, linkes 42,4 mm lang.

Rippen: Rechts und links zeigen die Rippen vollkommen normale Entwicklung; an beiden Seiten sind die erste bis

zehnte Rippe in ihrem vorderen knöchernen Drittel frakturiert; Sternum normal.

Extremitäten: Obere Extremitäten: Rechter Arm 18 cm, linker 18,2 cm lang. Der rechte Humerus ist 6 cm lang,



7 mm Durchmesser an der Diaphyse. Die Epiphysen sind verhältnismässig zu gross. An der oberen Epiphysenscheibe vom Kopf getrennt. Die Diaphyse ist an zwei Stellen frakturiert. Ein keilförmiges Stück ist nach innen verschoben.

Die rechte Ulna ist 6 cm lang, Durchmesser an der Diaphyse 5 mm, an der Grenze zwischen unterem und mittlerem Drittel frakturiert. Der rechte Radius ebenfalls an der

Grenze zwischen unterem und mittlerem Drittel frakturiert. Carpus, Metacarpus und die Phalangen zeigen keine Veränderungen.

Linker Arm: Der linke Humerus ist 5,6 cm lang, Durchmesser an der Diaphyse 8 mm, in der Mitte frakturiert. Epiphysen zu gross.

Die linke Ulna ist 6 cm lang, Durchmesser an der Diaphyse 6 mm. Die linke Ulna zeigt in der Mitte einen noch nicht ganz verknöcherten Callus. Der linke Radius ist etwas unterhalb der Mitte frakturiert. Carpus, Metacarpus und die Phalangen normal.

Becken normal.

Untere Extremitäten: Rechtes Bein 17 cm, linkes 18 cm lang. Der rechte Femur hat eine Länge von 7 cm und an der Diaphyse einen Durchmesser von 8 mm. Die Epiphysen sind zu gross für die Länge des Knochens.

In der Mitte der Diaphyse ist eine vollkommen ausgeheilte Fraktur mit einem völlig verkalkten, stark entwickelten Callus. Die frakturierten Knochenteile sind schräg angeheilt.

Die rechte Tibia ist 6 cm lang und misst an der Diaphyse 6 mm im Durchmesser. Die Form ist normal. Die Tibia ist 5 mm unterhalb der oberen Epiphysengrenze schräg frakturiert, die untere Epiphysengrenze von der Epiphysenscheibe glatt abgelöst. Die linke Fibula ist 5 cm lang, hat normale Form und ist an der Grenze des mittleren und unteren Drittels schräg frakturiert. Tarsus und Metatarsus und Phalangen normal.

Der linke Femur ist 6,5 cm lang und misst an der Diaphyse 8 mm im Durchmesser. Die Epiphysen sind wie am rechten Bein zu gross. In der Mitte ist eine frische Fraktur mit 5 mm Diastase und 5 mm Dislokation. Um die Fraktur herum ist geronnenes Blut.

Die linke Tibia ist 5,6 cm lang, und hat 5 mm im grössten Durchmesser. Form normal. Die linke Tibia ist in der Mitte der Diaphyse frakturiert, an der Bruchstelle ist eine Diastase von 5 mm.

Die linke Fibula ist 5 cm lang, hat normale Form, sie ist wie die Tibia in der Mitte frakturiert. Linker Tarsus, Metatarsus und Phalangen normal.

Die Beschreibung des Skeletts lässt deutlich eine tiefgreifende krankhafte Veränderung des Knochensystems erkennen.

Die langen Knochen sind alle in ihrem Längenwachstum zurückgeblieben und ihre Dicke ist auch bedeutend geringer als im normalen Zustand. Die ungenügende Entwicklung der Knochen ist keine Folge der Frakturen, da die Gesamtlänge der zwei Bruchstücke stets eine geringere ist als im normalen Zustand. — Von den beschriebenen Frakturen sind mit Sicherheit nur die, bei denen ein Callus schon nachweisbar ist, vor dem Beginn der Geburt entstanden. Die anderen Frakturen erscheinen alle frisch, so dass sie während oder unmittelbar nach der Geburt erfolgt sind.

Wie bemerkt, war die grösste Anzahl der Rippen frakturiert, ohne dass sich ein Callus hätte nachweisen lassen, wodurch man zu der Annahme berechtigt wäre, die Frakturen seien während der Geburt entstanden. Wir haben ja im Geburtsmechanismus Verhältnisse, die auf mechanischem Wege das Zustandekommen der Frakturen ohne weiteres erklären.

Ganz anders liegen die Verhältnisse an den Extremitäten. An diesen sind wir einerseits in der Lage, frische Frakturen nachzuweisen, von welchen zugegeben werden muss, dass sie auch während der Geburt entstanden sein können. Das scheint mir sogar das Wahrscheinlichste. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei einer Reihe von Frakturen, die sich durch die Callusbildung als alte, vor der Geburt schon be-

stehende, intrauterine charakterisieren. Wie im histologischen Teil näher gezeigt wird, handelt es sich zum Teil um Frakturen, deren Zustandekommen ziemlich weit vom Zeitpunkt der Geburt zurückliegen muss, eine Behauptung, zu der die vollkommen verknöcherten Calli Berechtigung geben.

Fragen wir uns nun, wie diese intrauterinen Frakturen entstanden sein können, so finden sich in der Literatur Angaben darüber sehr spärlich. Einige der bekannten Fälle sind durch starke äussere Gewalteinwirkung verursacht und ausserdem handelt es sich in diesen Fällen um Einzelfrakturen des Kindsteiles, der in unmittelbare Berührung mit der einwirkenden Gewalt kam. Es ist a priori selbstverständlich, dass Teile des kindlichen Körpers, die im Fruchtwasser frei liegen, bei einwirkender Gewalt als Ganzes unter stärkeren Druck gesetzt werden können, nicht aber ein einzelner Abschnitt eines Röhrenknochens, wodurch allein eine Fraktur entstehen kann.

Aus der Anamnese unseres Falles konnte mit aller Sicherheit festgestellt werden, dass eine Gewalteinwirkung nicht stattgefunden hat. Wenn man annehmen wollte, die Angaben der Mutter seien unsicher, so würde eine, vielleicht auch zwei Frakturen als durch Einwirkung auf die Mutter erklärt werden können, wenn jeglicher andere Anhaltspunkt fehlen würde. In unserem Falle aber handelt es sich um multiple Frakturen der Röhrenknochen, die eine andere Erklärung erheischen. Wir sind nun durch zwei Momente in der Lage, das Zustandekommen der multiplen, intrauterinen Frakturen klarzulegen, was bisher von den Autoren noch unterlassen wurde.

Diese Momente sind erstens die anatomischen Veränderungen im Knochen überhaupt, die, wie wir sehen werden, mit den Befunden bei der gleichen Erkrankung Erwachsener in allen Punkten übereinstimmen, zweitens die

Lokalisation der Frakturen an den Röhrenknochen, die bisher von den Forschern vollständig vernachlässigt wurde.

Untersucht man die Lage der an den langen Röhrenknochen des neugeborenen Kindes befindlichen ausgeheilten Frakturen genau, so findet man ohne Ausnahme, dass sie an den Ansatzstellen von starken Muskelgruppen zustande gekommen sind. Die Ursache der Frakturen ist also auf den auf die Knochen einwirkenden Zug der Muskulatur zurückzuführen.

Dieser Einwirkung kann der in seiner Konsistenz geschwächte Knochen nicht widerstehen und bricht.

Die Entwicklung der Muskulatur des Kindes war durchaus normal, die Knochen aber sind, wie aus dem histologischen Teil der Arbeit hervorgehen wird, nur in einzelnen Stellen der äussersten Schicht, die papierdünn ist, als anormal zu bezeichnen; das ganze Innere der Knochensubstanz ist wegen seiner pathologischen Beschaffenheit durchaus unfähig, dem Zug der Muskulatur Widerstand zu leisten.

Der Callus an der linken Ulna befindet sich am distalen Ende der Ansatzstelle des Biceps Brachii, d. h. am Angriffspunkt der bei Kontraktionen dieses Muskels aufgewandten Kraft.

Die in Heilung begriffene Fraktur des rechten Femurs entspricht der Ansatzstelle des Psoas major und des Iliacus sowie medialwärts dem Ansatz der meisten Adduktoren.

Für die anderen Frakturen fehlt ein Beweis, dass sie während des fötalen Lebens entstanden sind, obwohl dies nicht unmöglich erscheint.

Jedenfalls beweisen die intrauterinen Frakturen, dass bei den schwachen fötalen Bewegungen die Wirkung der Muskeln genügt, um Ursache der Frakturen zu sein.

Histologie.

Über die histologischen Veränderungen der Knochen haben die bisherigen Beobachtungen noch zu keinem sicheren Resultate geführt.

Lobstein (19) erklärt die Knochenbrüchigkeit als die Folge einer exzentrischen Knochenatrophie, wobei sich die Markhöhle auf Kosten der kompakten Substanz erweitere.

Dagegen haben Link (18) und Enderlen (7) normale histologische Verhältnisse gefunden. Volkmann nimmt eine Veränderung der Knorpelgrundsubstanz und Tillmann (35) eine solche in der Zusammensetzung der Knochensubstanz an

Periost und Osteoblasten zeigen nach Stilling (33) keine Veränderungen.

Lange (17) und Looser (20) haben dagegen eine mangelhafte Knochenbildung von seiten des Periostes gefunden.

Hochsinger (14) gibt als wesentliche Veränderungen eine hochgradige Einschmelzung des periostal und endokondral gebildeten Knochens, insbesondere der Rindensubstanz an, so dass dieselbe an vielen Stellen vollkommen fehlt. An Stelle des eingeschmolzenen Compactaknochen ist überall ein spongiöses kalkhaltiges Gewebe entstanden.

Wie aus dem Obengesagten ersichtlich ist, haben die bisher vorgenommenen histologischen Untersuchungen zu einem einheitlichen Resultat noch nicht geführt, deshalb hielt ich es für angezeigt, das mir zu Gebot stehende Material histologisch zu untersuchen.

Technik.

Für die histologische Untersuchung wurde das Material auf folgende Weise behandelt:

Aus dem frakturierten Humerus und Femur wurden den Bruchstellen Knochenstücke mit dem anhaftenden Periost entnommen. Diese wurden sieben Tage in 10%ige Formalinlösung

gelegt um die Gewebe möglichst zu härten und sie gegen die Ätzwirkung der entkalkenden Flüssigkeit tunlichst zu schützen. Dann wurden die Knochen in folgende Mischung gelegt: Salpetersäure 3 Teile, 90°/oiger Alkohol 97 Teile.

In dieser Flüssigkeit wurden die Stücke sieben Tage gelassen, die Flüssigkeit wurde jeden Tag erneuert. Hierauf haben die Stücke drei Tage lang in 70°/oigem Alkohol gelegen, wodurch die in den Geweben noch vorhandene Säure zum grössten Teil entfernt wurde. Ausserdem wurden die Knochenstücke zur vollkommenen Neutralisierung der letzten Säurespuren drei Tage lang in 10%igem Natrium carbonicum liegen gelassen.

Sodann wurden die Stücke entwässert und in Zelloidin eingebettet. Um ein leichteres Schneiden derselben zu ermöglichen, wurde das mit Zelloidin behandelte Objekt noch in Paraffin eingebettet.

Die histologische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Die hauptsächlichsten Veränderungen finden sich in der Diaphysengegend, hier zeigen sich auch die meisten Frakturen.

Untersucht man die kompakte Knochensubstanz, so beobachtet man, dass die sonst typische gleichmässige Struktur verändert ist, sie erscheint schwammig, gelockert (Abb. 1).

Haver'sche Kanäle sind nur in geringer Zahl sichtbar, die äusseren und inneren Lamellenschichten sind fast ganz verschwunden, daher ist die mittlere Schicht unmittelbar mit dem inneren, beziehungsweise äusseren Periost in Berührung.

Das am entkalkten Präparat erkenntliche Gerüst ist Knochengrundsubstanz, die durch die Wirkung der Salpetersäure nicht angegriffen wird, sondern in ihrer Form und Struktur sehr gut erhalten geblieben ist.

Die Lücken des Gerüstes sind mit lockerem Bindegewebe gefüllt und auf kleine Strecken mit Epithel bekleidet (Abb. 2).

Dieses Epithel ist der Rest des zerstörten Osteoblastenepithels.

In dem Innern der Lücken, vorzugsweise am Markrande, sieht man zahlreiche grosse, isolierte Zellen mit mehreren Kernen. Durch die Grösse der Zellen und Anwesenheit mehrerer Kerne charakterisieren sich solche Zellen als Osteoklasten.

Die Anzahl der Osteoklasten ist im Verhältnis zur Norm sehr gross, woraus auf einen krankhaften Zustand geschlossen werden muss.

In der Epiphysengegend treten dieselben histologischen Veränderungen auf. Da aber weniger Frakturen hier zur Beobachtung gelangen als in der Diaphyse, so findet dieser Umstand mikroskopisch seine Erklärung darin, dass an den Epiphysen das Vorhandensein normalen Knorpels eine grössere Resistenz gewährt, ganz abgesehen davon, dass die Epiphysen geringen mechanischen Wirkungen ausgesetzt sind. An der Epiphysenscheibe ist keine Besonderheit nachweisbar.

Das Mark ist vollkommen normal. Der Blutgehalt ist sehr gering.

Eine direkte Vergrösserung der Markhöhle im Sinne Lobsteins(19) kommt in unserem Falle nicht vor, nur sekundär durch Zerstörung der Knochensubstanz tritt das Mark stellenweise in das Innere der Knochenschicht ein.

An den meisten Bruchstellen ist histologisch kein Zeichen einer beginnenden Knochenregeneration wahrnehmbar. Anzeichen der Entstehung eines Callus sind nicht vorhanden. Dieser Befund lässt darauf schliessen, dass diese Frakturen unmittelbar vor dem Absterben des Kindes oder unmittelbar nach der Geburt eingetreten sind.

Das Gesamtbild des Knochens erinnert sehr an die ersten Stufen der Verknöcherung beim normalen Embryo mit dem Unterschied, dass hier das spärliche Knochengerüst in

weichem Bindegewebe und nicht im festen Knorpel eingebettet ist. Eine Hemmung der Entwicklung ist nicht wahrscheinlich, weil der Knorpel, mit Ausnahme der Epiphysengegend, bereits vollkommen durch Knochen ersetzt worden ist.

Das Beschriebene steht in völliger Übereinstimmung mit den Befunden von Looser (20) und Hochsinger, (14) welche allerdings das Wesen der Erkrankung aus der mangelhaften Funktion der endostalen und exostalen Osteoblasten erklären wollen. Stilling (33) untersuchte die feinere Struktur der Osteoblasten und des Periostes, ohne Veränderungen zu finden.

Die so hochgradig vorhandene Atrophie der Knochensubstanz, die an manchen Stellen nur ein dünnes Netz von Knochengewebe übrig lässt, kann ich nicht allein durch ungenügende Funktion der Osteoblasten, wie Looser und Hochsinger sie annehmen, erklären. Es ist meiner Meinung nach nicht gut möglich, die rasche Bildung der vollkommen verknöcherten Calli an den alten Frakturen mit dieser Auffassung in Einklang zu bringen.

Die zahlreichen Osteoklasten unseres Falles, welche in normalen Knochen bekanntlich sehr spärlich vertreten sind und die grossen Defekte der Osteoblastenschicht verlangen eine andere Erklärung.

Es ist eine so hochgradige Zerstörung der Knochensubstanz vorhanden, dass ihr das verhältnismässig ungenügend zur Entwicklung gelangte Osteoblastenepithel nicht erfolgreich entgegenwirken kann. Es fehlt also der Ausgleich zwischen Wirkung der Osteoklasten und Osteoblasten.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen Lücken der Knochensubstanz; man sieht an dieser Stelle nur noch Spuren des Osteoblastenepithels, während einige grosse Osteoklasten dicht der Knochensubstanz anliegen. In der Umgebung der Osteoklasten erscheint die Knochengrundsubstanz aufgelockert (Abb. 3).

Je tiefer die Lücken sind, desto deutlicher tritt die Wirkung der Osteoklasten zutage. Dies erklärt sich wohl dadurch, dass an den tieferen Stellen wegen der Entfernung des Periosts eine Regeneration des Knochens nicht in genügender Weise stattfinden kann. Das in die entstehenden Lücken eingedrungene Bindegewebe vermag keinen Ersatz für den Knochen zu liefern. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu der Annahme Loosers, (20) welcher eine normale Entwicklung der Osteoklasten annimmt und dagegen an ein anormales Zurückbleiben der Osteoblasten als Ursache der Atrophie glaubt. Es steht unser Befund auch im Gegensatz zu den Angaben von Stilling, der angibt, dass Periost und Osteoblasten keine Veränderungen zeigen.

Unsere Befunde stimmen völlig überein mit den Ergebnissen von Harbitz, (11) der wie wir, sehr reichliche Osteoklasten fand.

Die eigenartige Netzstruktur ist notwendigerweise die Ursache für die geringe Festigkeit. Das Bindegewebe, das die Lücken der Knochen füllt, vermag den Knochen nicht die genügende Elastizität zu geben, wie dies bei der Osteomalacie der Fall ist. Ein so beschaffener Knochen muss leicht brechen, vermag daher den Anforderungen, die das ausgetragene Kind an einen normalen Knochen stellt, nicht zu entsprechen. Er fraktuiert deshalb schon bei intrauterinen Bewegungen des Fötus.

Die Ursache der Störung des Osteoblastenepithels und der anormalen Ausdehnung der Tätigkeit der Osteoklasten lässt sich vorläufig nicht feststellen.

Man könnte die Vermutung aufstellen, dass eine abnormale Blutversorgung die Osteoblasten schädige und eine Überproduktion der Osteoklasten fordere.

Ätiologie.

Die Ursache der Osteogenesis imperfecta congenita ist bis zur Zeit noch nicht sicher festgestellt.

Moreau (23) und Charcot haben dieses Leiden mit Nervenerkrankungen, ähnlich wie bei den sogen. spontanen Frakturen, die bei Tabes und Syringomyelie vorkommen, in Verbindung gebracht. Diese Meinung wird auch von Lange(17) geteilt. Dieser Forscher hält es für sehr naheliegend, dass Störungen uud Einflüsse der trophischen Nerven eine erhöhte Knochenbrüchigkeit verursachen könnten. Diese Auffassung würde eine Stütze in einem von Essler (8) beschriebenen Falle finden, bei welchem die Sektion das Vorhandensein einer Pachymeningitis ergab.

E. Wagner (37) meint, dass das Wesen der Krankheit in einer Veränderung der Knochenkörperchen läge; daher nannte er die Krankheit „chronische parenchymatöse Ostitis". Spätere Untersuchungen haben dann die Angaben Wagners nicht bestätigen können.

Das Knochenmark soll nach Buday (5) fibrös und gefässarm sein. Das Mark soll schuld an der schlechten Ernährung des Knochens sein; dieses ist von den späteren Untersuchungen nicht bestätigt worden.

Enderlein(7) und Lange(17) fanden eine zu geringe Kalkmenge im Knochen; diese Ansicht würde durch die Versuche von Stölzner(34) und Aschoff eine Bestätigung finden, da die oben Genannten durch kalkarme Fütterung junger Hunde eine hochgradige Knochenbrüchigkeit erzielten, aber keine prompte Heilung der Frakturen.

Einen Mangel an Kalk in der Knochensubstanz glaube ich mit Looser(20) hiefür nicht verantwortlich machen zu dürfen. Gegen diese Annahme sprechen schon die Leichtigkeit, mit der derartige Frakturen ausheilen, sowie die Dicke der Calli.

Der russische Physiologe Pawlow beobachtete an Hunden, die künstliche Fisteln an den Gallengängen, am Pankreas und Darm hatten, nach längerem Bestehen der Fisteln regel-

mässig eine auffallende Knochenbrüchigkeit, an der die Tiere zu Grunde gingen.

Später untersuchte auch Looser (21) solche Hunde und fand, dass die Knochensubstanz in hohem Grade aufgelockert war.

Diese Versuche genügen zwar nicht vollständig zur befriedigenden Erklärung der im vorliegenden Falle statthabenden Vorgänge, jedoch zeigen sie, dass eine Stoffwechselanomalie die Knochenbrüchigkeit hervorrufen kann.

Diagnose.

Auf Grund der anatomischen und histologischen Untersuchung ist für unseren Fall die Diagnose „Osteogenesis imperfecta congenita" gerechtfertigt.

Griffith, (10) Schuchard (30) und Lange (17) haben mit Recht auf die grosse Verwandtschaft der congenitalen und der nach der Geburt vorkommenden idiopathischen Knochenbrüchigkeit hingewiesen. Auch ich glaube, dass es sich um ein und dieselbe Krankheit handelt, die natürlicherweise bei verschiedener Beschaffenheit der Gewebe des Fötus andere Bilder auslösen muss.

Bei der congenitalen Form ist der Knochen, der noch ungenügend versichert ist, von der Krankheit befallen und in diesem Zustand degeneriert, während bei Kindern und Erwachsenen die Knochen zur Ausbildung gelangt waren.

So muss hier ein Unterschied sich finden. Trotz der Verschiedenheit der befallenen Gewebe im fötalen Leben und bei Erwachsenen ist klinisch und histologisch das Endresultat gleich.

Über eine Differentialdiagnose ist wenig zu erwähnen, es könnte höchstens die congenitale Rhachitis in Betracht kommen. Die grosse Knochenbrüchigkeit und der histologische Befund schliessen diese Erkrankung aus.

Die Chondrodystrophia foetalis kommt wegen des völlig normalen Zustandes des Knorpels nicht in Betracht.

Für die Ursache des Absterbens dieses Kindes sind zwei Möglichkeiten denkbar. Es liegt auf der Hand, dass die vielen Rippenfrakturen die Atmung behindern müssen, ausserdem scheint aus den mitgeteilten Fällen hervorzugehen, dass die Atmungsbehinderung als Todesursache bei den lebend zur Welt kommenden Kindern, die ausnahmslos kurze Zeit leben, eine grosse Rolle spielt. Leider sind nur wenige Angaben darüber vorzufinden und deshalb ist ein definitives Urteil über diese Frage zur Zeit nicht möglich.

Zweitens kann die Ursache des Absterbens in einer Fettembolie der Lunge infolge der zahlreichen Frakturen der langen Röhrenknochen gesucht werden. Hiefür geben die Sektionsprotokolle keinen genügenden Abschluss; in unserem Falle trifft die Annahme jedenfalls nicht zu, dass Fettembolie die Todesursache abgegeben habe, denn die Lungen wiesen kein Zeichen hiefür auf.

Es erübrigt sich mir noch, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Dr. Döderlein, meinen Dank für gütige Überlassung des Falles auszusprechen. Herrn Prof. Dr. Baisch bin ich für freundliche Unterstützung zum Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Battles: In Gross, System of Surgery, 1882.
2. Blau: Über sogen. fötale Rhachitis. Inaug.-Dissert. Berlin 1889.
3. Bidder: Eine Osteogenesis imperfecta. Monatsschr. für Geb. und Gyn. Bd. 28, 1866.
4. Bordenave: Mem. des savants etrang. X. IV.
5. Buday: Beiträge zur Lehre von Osteogenesis imperfecta. Sitz.-Ber. der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien 1895.
6. Bury: A Case of Osteomalacie in a Child, The Brit. Med. Journ. 2, 1884.
7. Enderlen: Zur Kenntnis der Osteopsathyrosis. Virchows Arch. Bd. 131, 1893.
8. Essler: Osteogenesis imperfecta. Rheinisch-westfäl. Gesellsch. für innere Med. Ber. Münch. med. Wochenschr. 1904.
9. Graefe: Zwei fötal-rhachitische Becken. Arch. für Gyn. Bd. VIII, 1875.
10. Griffith: Idiopathic. Osteopsathyrosis in infancy and childhood. Americ. Journ. of the med. science Fol. 113.
11. Harbitz: Über Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901.
12. Hecker: Klinik der Geburtsk. II, 1864.
13. Hiester: Boston med. and surg. Journ. Vol. 41, 1849.
14. Hochsinger: Über Osteopsathyrosis foetalis. Verhandl. der Gesellschaft der deutschen Naturforscher und Ärzte 1909.

15. Klebs: Die allgem. Patholog. oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprozesse Th. II, 1889.
16. Klem: Chondrodystrophia foetalis. Norsk Magazin für Laegevid 1899.
17. Lange: Idiopathische Osteopsathyrosis. Münch. med. Wochenschrift 1900.
18. Link: Ein Fall von zahlreichen intrauterinen Knochenbrüchen Arch. für Gyn. Bd. 30, 1887.
19. Lobstein: Pathologische Anatomie, Strassburg 1833.
20. Looser: Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1906.
21. — Über Knochenveränderungen bei chronischen Fisteln der grossen Verdauungsdrüsen. Verhandlungen der deutschen Pathol. Gesellsch. 1907.
22. Meckel: Anatom. physiolog. Beobachtungen und Unters. 1822.
23. Moreau: Contribution à l'étude de la fragilité constitutionelle des os. Thèse. Paris 1894.
24. Müller Siegfried: Periostale Aplasie mit Osteipsathyrosis unter dem Bilde der sogen. fötalen Rhachitis. Inaug.-Dissert. 1893.
25. Paltauf: Über den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung. Wien 1891.
26. Prichard: Hereditory predisposition to fractures. Lancet. 1883.
27. Railton: Remarks on a Case of congenital Rickets. The Brit. Med. Journ. 16/6. Vol. 94.
28. Santiford: Musc. anatom. Lugd. Rat. IV, Tab. 46.
29. Scheib: Über Osteogenesis imperfecta. Beitr. zur klin. Chir. Bd. XXVI., 1900.
30. Schuchard: Die Krankheiten der Knochen und Gelenke. Deutsche Chirurgie S. 28, 1899.
31. Schmidt: Angeborene Knochenbrüchigkeit bei einem neugeborenen Kinde, Monatschr. für Geburtsh. Bd. XIV, 1857.

32. Scholz: Über fötale Rhachitis. Inaug.-Dissert. 1892.
33. Stilling: Osteogenesis imperfecta. Virchows Arch. Bd. 115, 1889.
34. Stölzner & Salge: Beiträge zur Patholog. des Knochenwachstums. Berlin 1901.
35. Tillmanns Lehrbuch der Chirurgie. Leipzig 1904.
36. Vrolik: Die Frucht des Menschen und der Säugetiere. Tab. 91.
37. Wagner: Nach Harbitz Nr. 11.

Lebenslauf.

Der Verfasser dieser Arbeit, Tranosuke Akatsuka, geboren am 18. Dezember 1878 in Iwakinokuni Fuckushima (Japan) als Sohn des Gutsbesitzers Sinjiro Akatsuka zu Iwakinokuni Fuckushima (Japan).

Er besuchte bis März 1895 eine Provinzial-Mittelschule, vom Mai desselben Jahres ab die medizinische Akademie in Tokio, absolvierte diese im März 1899 und erhielt im Mai desselben Jahres die Approbation als praktischer Arzt. Seitdem war er bei verschiedenen Professoren als Assistent tätig. Vom Januar 1909 bis März 1910 besuchte er die Augenklinik an der Kaiserlichen Universität zu Fuckuoka. Seit dem Winter-Semester 1910/11 besucht er die Münchener Universität zur Vervollkommnung in seinem Studium; als Beweis seiner erfolgreichen Studien verfasste er vorliegende Dissertation, welche er hiermit der hohen medizinischen Fakultät zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin vorzulegen sich ergebenst gestattet.

1

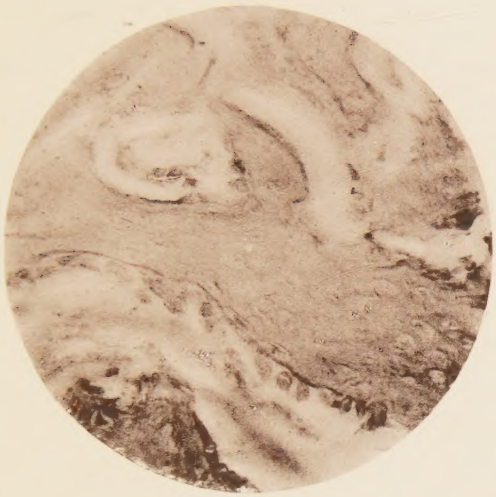


Abbildung 1.

Übersicht von einem Knochen bei schwacher Vergrösserung × 60 Längsschnitt. Die Knochenwand ist in ihrer ganzen Stärke vom Periost bis zum Mark getroffen. Das Dunkelgefärbte ist die erodierte Knochensubstanz.

2

3

Abbildung 2.

Erodierte Knochensubstanz bei starker Vergrösserung × 750. Das Präparat zeigt das teilweise zerstörte Osteoblastenepithel. Die Knochensubstanz ist heller wie das die Lücken füllende Bindegewebe.

Abbildung 3.

Ein Osteoklast. Vergrösserung × 1000. Der Osteoklast liegt am erodierten Knochen dicht an. An dieser Stelle ist die Knochensubstanz gelockert.